

# EIN FRÜHZEITIGER THERAPIESTART MIT REPLAGAL® WAR MIT EINEM VERBESSERTEN RENALEN UND KARDIOVASKULÄREN ERGEBNIS ASSOZIIERT – EINE ANALYSE AUS FOS

**Titel:** Prompt Agalsidase Alfa Therapy Initiation is Associated with Improved Renal and Cardiovascular Outcomes in a Fabry Outcome Survey Analysis | **Autoren:** HUGHES D., LINHART A., GUREVICH A., KALAMPOKI V., JAZUKEVICIENE D., FERIOZZI S., im Namen der FOS Investigatoren | **Quelle:** Drug Des Devel Ther. 2021.15.3561–3572 |

## ZIELSTELLUNG

Bestimmung des Risikos für ein kardiovaskuläres oder renales Ereignis unter Enzymersatztherapie mit REPLAGAL (Agalsidase alfa) in Abhängigkeit von einem frühzeitigen („prompt“) vs. verzögerten („delayed“) Therapiestart

## METHODIK

- **Analyse A:** Einfluss des **Zeitraums zwischen Symptombeginn und Therapiestart** auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse: Bei n = 172 Patient:innen betrug der zeitliche Abstand < 2 Jahre (prompter Start), bei n = 1.202 Patient:innen ≥ 2 Jahre (verzögerter Start)
- **Analyse B:** Einfluss des **Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Therapiestart** auf kardiovaskuläre und renale Ereignisse: Bei n = 1.006 Patient:innen betrug der zeitliche Abstand < 2 Jahre (prompter Start), bei n = 1.045 Patient:innen ≥ 2 Jahre (verzögerter Start)
- Definition der kardiovaskulären Ereignisse: Herzversagen, Arrhythmie, Herzoperation, gestörte Erregungsleitung, LVH, Myokardinfarkt
- Definition der renalen Ereignisse: Dialyse, Nierentransplantation, Nierenversagen, Proteinurie

## ANALYSE A

**Einfluss des Zeitraums zwischen Symptombeginn und Therapiestart auf das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis:**

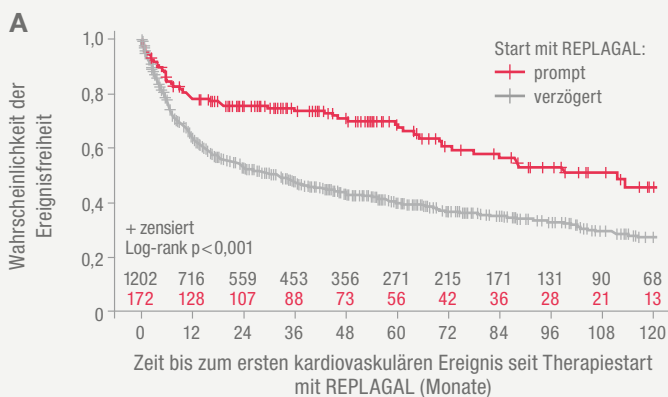


Abb. modifiziert nach HUGHES, D. et al. 2021

- Zeitraum bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis: prompter Therapiestart im Median 111,7 Monate (9,3 Jahre), verzögerter Start im Median 31,6 Monate (2,6 Jahre)
- Signifikante Verringerung des Risikos ( $HR = 0,57$ ;  $p = 0,001$ ) für ein kardiovaskuläres Ereignis bei promptem vs. verzögertem Therapiestart (Cox-Regressionsanalyse)
- Signifikanter Unterschied des Risikos für ein kardiovaskuläres Ereignis auch bei getrennter Auswertung nach männlichen ( $p = 0,0024$ ) und weiblichen ( $p < 0,001$ ) Patient:innen zwischen promptem und verzögertem Therapiestart

**Einfluss des Zeitpunkts zwischen Symptombeginn und Therapiestart auf das Risiko für ein renales Ereignis:**

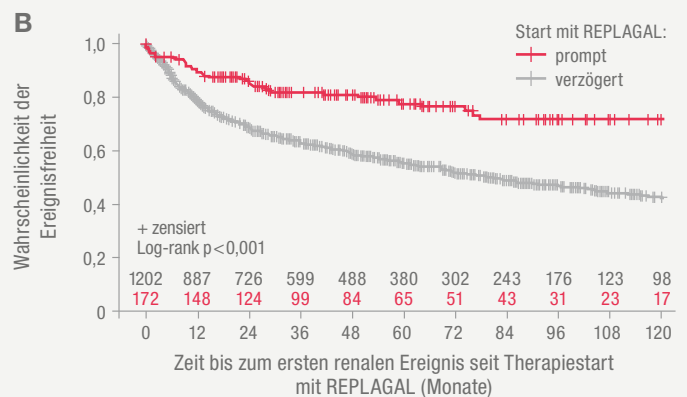


Abb. modifiziert nach HUGHES, D. et al. 2021

- Medianer Zeitraum bis zum ersten renalen Ereignis bei promptem Therapiestart: nicht ermittelbar, da am Ende des Beobachtungszeitraums noch mehr als 50 % der Patient:innen ereignisfrei waren
- Zeitraum bis zum ersten renalen Ereignis bei verzögertem Therapiestart: Median 81,3 Monate (6,8 Jahre)
- Signifikante Verringerung des Risikos ( $HR = 0,62$ ;  $p < 0,001$ ) für ein renales Ereignis bei promptem vs. verzögertem Therapiestart (Cox-Regressionsanalyse)
- Signifikanter Unterschied des Risikos für ein renales Ereignis auch bei getrennter Auswertung nach männlichen ( $p < 0,001$ ) und weiblichen ( $p = 0,0033$ ) Patient:innen zwischen promptem und verzögertem Therapiestart

## Weitere Ergebnisse aus Analyse A:

Das Risiko für ein kardiovaskuläres oder renales Ereignis war bei Patient:innen mit entsprechenden Ereignissen in der Vorgeschichte signifikant (jeweils  $p < 0,001$ ) erhöht. Bei männlichen und bei zu Therapiebeginn bereits älteren Patient:innen war zudem das Risiko für ein kardiovaskuläres, nicht aber für ein renales Ereignis erhöht.

## ANALYSE B

### Einfluss des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Therapiestart auf das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis:

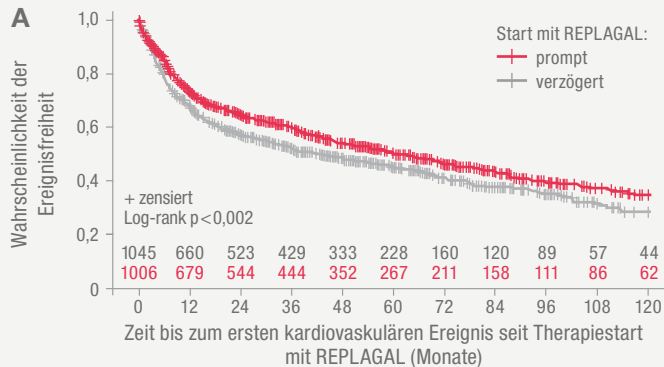


Abb. modifiziert nach HUGHES, D. et al. 2021

- Zeitraum bis zum ersten kardiovaskulären Ereignis: Median 60,3 Monate (5,0 Jahre) bei promptem Therapiestart; Median 43,0 Monate (3,6 Jahre) bei verzögertem Start
- Signifikante Verringerung des Risikos (HR = 0,83;  $p = 0,003$ ) für ein kardiovaskuläres Ereignis bei promptem Therapiestart (Cox-Regressionsanalyse)
- Signifikanter Unterschied zwischen promptem und verzögertem Therapiestart bei weiblichen Patient:innen ( $p = 0,0015$ )
- Höheres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis bei männlichen Patienten, bei Patient:innen mit erhöhtem Alter bei Therapiestart oder kardiovaskulären Ereignissen in der Vorgeschichte

### Einfluss des Zeitraums zwischen Diagnosestellung und Therapiestart auf das Risiko für ein renales Ereignis:

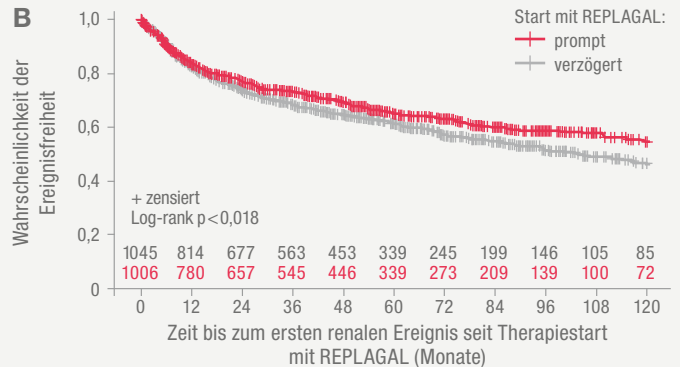


Abb. modifiziert nach HUGHES, D. et al. 2021

- Medianer Zeitraum bis zum ersten renalen Ereignis konnte bei Patient:innen mit promptem Therapiestart nicht ermittelt werden, da am Ende des Beobachtungszeitraums noch mehr als 50% der Patient:innen ereignisfrei waren
- Zeitraum bis zum ersten renalen Ereignis: Median 104,0 Monate (8,7 Jahre) bei verzögertem Therapiestart
- Signifikante Verringerung des Risikos (HR=0,84;  $p = 0,018$ ) für ein renales Ereignis bei promptem vs. verzögertem Therapiestart (Cox-Regressionsanalyse)
- Signifikanter Unterschied zwischen promptem und verzögertem Therapiestart auch bei einer getrennten Auswertung nach männlichen ( $p = 0,0182$ ) und weiblichen ( $p = 0,0184$ ) Patient:innen
- Erhöhtes Risiko für ein renales Ereignis bei renalen Ereignissen in der Vorgeschichte; kein signifikanter Einfluss durch Geschlecht und Alter bei Therapiebeginn

## ZUSAMMENFASSUNG

Wurde eine Enzyersatztherapie mit REPLAGAL innerhalb von 2 Jahren nach Symptombeginn bzw. Diagnose begonnen, bestand ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre und renale Ereignisse als bei einem späteren Therapiebeginn.

## SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die Auswertung zeigt, dass ein prompter Therapiestart mit REPLAGAL zu einem besseren kardialen und renalen Outcome bei Morbus Fabry führen konnte als ein verzögerter Therapiestart.

FOS: Fabry Outcome Survey; LVH: linksventrikuläre Hypertrophie; HR: Hazard Ratio.

\* Die Daten stammen aus einer multizentrischen, retrospektiven Analyse von Krankenakten im Rahmen der Beobachtungsstudie FOS, bei denen Verzerrungen und Störgrößen schwer zu kontrollieren sind und die von der Richtigkeit der schriftlichen Aufzeichnungen abhängen. Die Daten wurden im Rahmen der ärztlichen Routine erhoben, daher existieren nicht von allen Patient:innen Daten zu allen Zeitpunkten. Daher sind die Ergebnisse eventuell nicht auf alle Patient:innen zu verallgemeinern. In FOS findet keine zentrale Auswertung von Echokardiogrammen statt. Ein eventueller Einfluss von Begleitmedikamenten auf die renale und kardiovaskuläre Progression wurde nicht untersucht. Die Bestimmung des Zeitpunkts des Symptombeginns basiert auf der Erinnerung der Patient:innen. Screening der Patient:innenfamilien könnte evtl. zur Diagnose noch vor Symptombeginn geführt haben. Schließlich ist die Heterogenität hins. des Phänotyps zu bedenken. Für eine Verzögerung des Therapiestarts kann es vielfältige Gründe geben, die hier nicht erfasst wurden.

**REPLAGAL 1 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Wirkstoff:** Agalsidase alfa. **Zusammensetzung:** 1 ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 1 mg Agalsidase alfa\*. Sonstige Bestandteile: Mononatriumphosphat Monohydrat, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Natriumhydroxid, Wasser für Injektionszwecke. **Anwendungsgebiete:** Langfristige Enzyersatztherapie bei Patienten mit bestätigter Diagnose des Morbus Fabry (α-Galactosidase A-Mangel). **Gegenanzeigen:** Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder sonstige Bestandteile. **Nebenwirkungen:** Sehr häufig: Ödem peripher; Kopfschmerz, Schwindelgefühl, neuropathischer Schmerz, Tremor, Hypästhesie, Parästhesie; Tinnitus; Palpitationen; Dyspnoe, Husten, Nasopharyngitis, Pharyngitis; Erbrechen, Übelkeit, Abdominalschmerz, Diarrhoe; Ausschlag; Arthralgie, Gliedmaßenschmerzen, Myalgie, Rückenschmerzen; Brustkorbschmerz, Schüttelfrost, Fieber, Schmerzen, Asthenie, Ermüdung. Häufig: Geschmacksstörung, Hypersomnie; Tränensekretion verstärkt; Tinnitus verschlimmert; Tachykardie, Vorhofflimmern; Hypertonie, Hypotonie, Rötung; Heiserkeit, Engegefühl des Halses, Rhinorrhoe; abdominale Beschwerden; Urtikaria, Erythem, Pruritus, Akne, Hyperhidrose; muskuloskeletale Beschwerden, periphere Schwellung, Gelenkschwellung; Überempfindlichkeit; Brustenge, Ermüdung verstärkt, Wärmegefühl, Kältegefühl, grippenähnliche Erkrankung, Beschwerden, Unwohlsein. Gelegentlich: Parosmie; Kornealreflex abgeschwächt; Tachyarrhythmie; Sauerstoffsättigung erniedrigt, Sekretion im Rachenraum erhöht/klebrige Sekretion; angioneurotisches Ödem, Livedo reticularis; Gefühl der Schwere; anaphylaktische Reaktion; Ausschlag an der Injektionsstelle. Häufigkeit nicht bekannt: Myokardischämie, Herzinsuffizienz, ventrikuläre Extrasystolen. **Weitere Angaben:** s. Fach- und Gebrauchsinformation. **Verschreibungspflichtig. Pharmazeutischer Unternehmer** Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Block 2 Miesian Plaza, 50 – 58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Irland **Stand der Information:** August 2022. \*Agalsidase alfa ist das auf gentechnologischem Weg in einer menschlichen Zell-Linie produzierte menschliche Protein α-Galactosidase A.



**REPLAGAL®**  
Agalsidase alfa